

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶: C07K 14/75, 7/64, A61K 38/12, G01N 33/68	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/14716 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. April 1997 (24.04.97)
(21) Internationales Akteüzeichen: PCT/EP96/04462 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1996 (14.10.96) (30) Prioritätsdaten: 195 38 741.4 18. Oktober 1995 (18.10.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONCZYK, Alfred [DE/DE]; Scheppallee 57, D-64295 Darmstadt (DE). GOODMAN, Simon, Lawrence [DE/DE]; Mozartweg 8, D-64287 Darmstadt (DE). DIEFENBACH, Beate [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Platz 19, D-64289 Darmstadt (DE). SUTTER, Arne [DE/DE]; Daniel-Greinerstrasse 7, D-64297 Darmstadt (DE). KESSLER, Horst [DE/DE]; Lichtenbergstrasse 4, D-85748 Garching (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: CYCLOPEPTIDE DERIVATIVES (54) Bezeichnung: CYCLOPEPTIDDERIVATE (57) Abstract <p>The invention relates to compounds of the formula (I) $R^1-Q^1-X-Q^2-R^2$, in which: Q^1, Q^2, each independent of one another, are missing or are $-NH-(CH_2)_n-CO-$; R^1, R^2, each independent of one another, are missing or are cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z), wherein Z is missing in the side chain of Q^1 or Q^2 or if Q^1 and/or Q^2 are missing, is bound to X, at least one of the groups R^1 or R^2 always having to be included; X is $-CO-R^{10}-CO-$, and if R^1-Q^1 or R^2-Q^2 are missing is R^{10}, R^{13}, R^{16}, Het-CO or a fluorescent pigment residue linked through a $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ or $-NHCO-$ bond; and Z, $R^{10}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$, Het and n have the meanings given in claim 1. The invention also relates to the salts of said compounds. Said compounds and their salts can be used as integrin inhibitors, in particular for the prevention and treatment of circulatory diseases, thrombosis, heart infarct, coronary heart diseases, arteriosclerosis, angiogenic diseases and in tumour therapy.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verbindungen der Formel (I) $R^1-Q^1-X-Q^2-R^2$ worin Q^1, Q^2 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder $-NH-(CH_2)_n-CO-$, R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander fehlt oder cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z), wobei Z in der Seitenkette an Q^1 oder Q^2 oder, falls Q^1 und/oder Q^2 fehlt, an X gebunden ist, und wobei mindestens einer der Reste R^1 oder R^2 immer enthalten sein muß, X $-CO-R^{10}-CO-$, und falls R^1-Q^1 oder R^2-Q^2 fehlen R^{10}, R^{13}, R^{16}, Het-CO oder einen über eine $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ oder $-NHCO-$ Bindung verknüpften fluoreszierenden Farbstoffrest, bedeutet, und Z, $R^{10}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$, Het und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren Salze, können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, angiogenen Erkrankungen und in der Tumorthherapie verwendet werden.</p>		

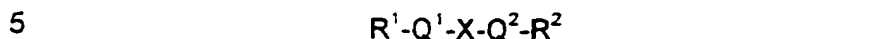
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Cyclopeptidderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

10 Q^1, Q^2 jeweils unabhängig voneinander
fehlt oder $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander
fehlt oder cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z), wobei Z in der Seitenkette an
15 Q^1 oder Q^2 oder, falls Q^1 und/oder Q^2 fehlt, an X gebunden ist,
und

wobei mindestens einer der Reste R^1 oder R^2 immer enthalten sein muß,

20 X $-CO-R^{18}-CO-$, und falls R^1-Q^1 oder R^2-Q^2 fehlen
 R^{10}, R^{13}, R^{16} , Het-CO oder einen über eine $-CONH-$, $-COO-$,
 $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ oder $-NHCO-$
Bindung verknüpften fluoreszierenden Farbstoffrest,

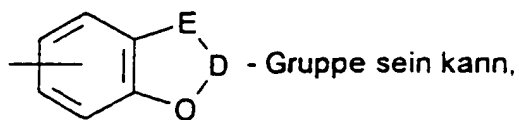
25 Z jeweils unabhängig voneinander einen Aminosäurerest oder
einen Di-, Tri- oder Tetrapeptidrest, wobei die Aminosäuren
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einer Gruppe
bestehend aus Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile,
Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val oder M,

30 wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein
können, und die Aminosäurereste über die α -Amino- und α -
Carboxygruppen peptidartig miteinander verknüpft sind, und

wobei M immer enthalten ist,

35 M $NH(R^8)-CH(R^3)-COOH$,

- 5
- R^3 $-R^5-R^4$, $-R^6-R^4$, $-R^7-R^4$,
- R^4 OH, NH_2 , SH oder $COOH$,
- R^5 Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
- R^6 Alkylenphenylen mit 7-14 C-Atomen,
- 10 R^7 Alkylenphenylalkylen mit 8-15 C-Atomen,
- R^8 H, A oder Alkylenphenyl mit 7-12 C-Atomen,
- 15 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- R^{10} unsubstituiertes oder einfach durch $COOH$, $COOA$, SR^{11} oder $NR^{12}R^{12}$ substituiertes Alkanoyl mit 1-18 C-Atomen,
- 20 R^{11} H oder Trityl, Pyridyl-2-thio oder Alkyl-thio mit 1-6 C-Atomen,
- R^{12} , R^{12} jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder eine Aminoschutzgruppe,
- 25 R^{13} unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-4 C-Atomen, Alkanoyl mit 1-8 C-Atomen, Hal, SR^{14} oder $NR^{15}R^{15}$ substituiertes Aroyl mit 7-11 C-Atomen,
- 30 R^{14} H oder A,
- R^{15} , R^{15} jeweils unabhängig voneinander H oder A,
- 35 R^{16} unsubstituiertes oder im Arylteil ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder OH substituiertes Aralkanoyl mit 7-19 C-Atomen, worin der Arylteil auch eine



5

E CH₂ oder O,

D Carbonyl oder [C(R¹⁷R¹⁷)]_m,

10 R¹⁷, R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R¹⁸ fehlt oder
R¹⁹, R²⁰, R¹⁹-R²⁰-R¹⁹, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach
durch R⁵ substituiertes Phenylen, wobei die Kettenlänge von
15 R⁵ jeweils unabhängig voneinander ist,

R¹⁹ Alkylen mit 1-8 C-Atomen, wobei 1 oder 2 Methylengruppen
durch S, -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

20 R²⁰ Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-
Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-,
zwei- oder dreifach durch Hal, A, R³, NR⁴R⁴, CN, NO₂
und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

30 n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10

und

m 1 oder 2 bedeuten,

35

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

5 sowie deren Salze.

Ähnliche Verbindungen cyclischer Peptide sind aus DE 43 10 643 bekannt.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_v -, β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Fibrinogen an den β_3 -Integrinrezeptor. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall
20 der Integrine $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ sowie $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_v\beta_8$.
Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

25 Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

30 Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

35 Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor

(Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

- 5 Die Verbindungen können die Bindung von Metallproteinasen an Integrine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkeit der Bindung von MMP-2- (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronektin-Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P.C. Brooks
10 et al., Cell 85, 683-693 (1996) beschrieben.

- Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die
15 Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.
- Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwänden festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die
20 GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

- Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
25 Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten,
30 diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur
35 Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

	Abu	4-Aminobuttersäure
	Aha	6-Aminohexansäure, 6-Aminocaprinsäure
	Ala	Alanin
15	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
	Arg	Arginin
	Cys	Cystein
	Dab	2,4-Diaminobuttersäure
20	Dap	2,3-Diaminopropionsäure
	Gln	Glutamin
	Glp	Pyroglutaminsäure
	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
25	His	Histidin
	homo-Phe	homo-Phenylalanin
	Ile	Isoleucin
	Leu	Leucin
	Lys	Lysin
30	Met	Methionin
	Nle	Norleucin
	Orn	Ornithin
	Phe	Phenylalanin
	Phg	Phenylglycin
35	4-Hal-Phe	4-Halogen-phenylalanin
	Pro	Prolin

	Ser	Serin
	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
5	Val	Valin.

Ferner bedeuten nachstehend:

	Ac	Acetyl
10	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
15	Et	Ethyl
	FCA	Fluoresceincarbonsäure
	FITC	Fluoresceinisothiocyanat
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	FTH	Fluoresceinthioharnstoff
20	HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
25	OBu	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
	OE	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
30	Sal	Salicyloyl
	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

35 Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre

Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

- 5 In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.
- 10 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

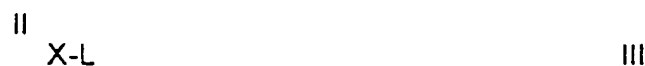
- 15 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II

- 20
$$\text{H-Q}^1\text{-R}^1 \quad \text{II}$$
 worin

Q^1 und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in einer Acylierungsreaktion

- 25 mit einer Verbindung der Formel III

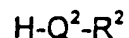


- 30 worin

X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

- 35 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, umgesetzt, oder

b) daß man eine Verbindung der Formel IV

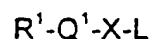


IV

worin

5

Q^2 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, in einer Acylierungsreaktion mit einer Verbindung der Formel V



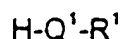
V

10 worin

R^1 , Q^1 , X und L die angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder

c) daß man eine Verbindung der Formel II

15



II

worin

Q^1 und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

in einer Additionsreaktion mit einer Verbindung der Formel VI



VI

worin

25

X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und
U -N=C=O, -N=C=S oder Maleinimidyl bedeutet, umsetzt,

oder

30

d) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

35

und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5

In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

10

Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen.

15

Alkylenphenyl ist vorzugsweise Benzyl oder Phenethyl.

Alkylenphenylalkylen bedeutet vorzugsweise 4-Methylenbenzyl oder 4-Ethylenbenzyl.

20

Q^1 und Q^2 bedeuten bevorzugt jeweils unabhängig voneinander 6-Aminohexansäure (6-Aminocapronsäure) oder fehlen, wobei vorzugsweise z. B. Q^1 6-Aminohexansäure bedeutet und Q^2 fehlt.

25

M bedeutet vorzugsweise Dap, Ser, Cys, Asp, D-Asp, Dab, Homoserin, Homocystein, Glu, D-Glu, Thr, Orn, Lys, D-Lys, 4-Aminomethyl-Phe oder 4-Aminomethyl-D-Phe.

30

Die in den Bedeutungen für Z genannten Aminosäuren und Aminosäurereste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl- oder C_α -Methylderivate bevorzugt sind.

Weiter bevorzugt sind Derivate von Asp und Glu, insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxy-gruppen, ferner auch Derivate von Arg, das an der -NH-C(=NH)-NH₂-Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

35

Z bedeutet vorzugsweise M, weiter bevorzugt D-Phe-M, D-Trp-M,

D-Tyr-M, D-Phe-Lys, D-Phe-D-Lys, D-Trp-Lys, D-Trp-D-Lys, D-Tyr-Lys,
 D-Tyr-D-Lys, D-Phe-Orn, D-Phe-Dab, D-Phe-Dap, D-Phe-D-Orn,
 D-Phe-D-Dab, D-Phe-D-Dap, D-Phe-4-Aminomethyl-Phe, D-Phe-4-Amino-
 methyl-D-Phe, D-Trp-4-Aminomethyl-Phe, D-Trp-4-Aminomethyl-D-Phe,
 5 D-Tyr-4-Aminomethyl-Phe, D-Tyr-4-Aminomethyl-D-Phe, D-Phe-Asp,
 D-Phe-D-Asp, D-Trp-Asp, D-Trp-D-Asp, D-Tyr-Asp, D-Tyr-D-Asp,
 D-Phe-Cys, D-Phe-D-Cys, D-Trp-Cys, D-Trp-D-Cys, D-Tyr-Cys,
 D-Tyr-D-Cys, Phe-D-Lys, Trp-D-Lys, Tyr-D-Lys, Phe-Orn, Phe-Dab,
 Phe-Dap, Trp-Orn, Trp-Dab, Trp-Dap, Tyr-Orn, Tyr-Dab, Tyr-Dap,
 10 Phe-4-Aminomethyl-D-Phe, Trp-4-Aminomethyl-D-Phe, Tyr-4-Amino-
 methyl-D-Phe, Phe-D-Asp, Trp-D-Asp, Tyr-D-Asp, Phe-D-Cys,
 Trp-D-Cys, Tyr-D-Cys, D-Phe-Lys-Gly, D-Phe-M-Gly, D-Trp-Lys-Gly,
 D-Trp-M-Gly, D-Tyr-Lys-Gly, D-Tyr-M-Gly, D-Phe-Val-Lys, D-Phe-Gly-Lys,
 D-Phe-Ala-Lys, D-Phe-Ile-Lys, D-Phe-Leu-Lys, D-Trp-Val-Lys,
 15 D-Trp-Gly-Lys, D-Trp-Ala-Lys, D-Trp-Ile-Lys, D-Trp-Leu-Lys,
 D-Tyr-Val-Lys, D-Tyr-Gly-Lys, D-Tyr-Ala-Lys, D-Tyr-Ile-Lys,
 D-Tyr-Leu-Lys, ferner auch M-Pro-Ala-Ser-Ser.

20 Der Rest -R⁶-R⁴ bedeutet bevorzugt 2-, 3- oder 4-Hydroxybenzyl, 2-, 3-
 oder 4-Aminobenzyl, 2-, 3- oder 4-Mercaptobenzyl, 2-, 3- oder 4- Carboxy-
 benzyl, ferner bevorzugt 2-, 3- oder 4-Hydroxyphenethyl, 2-, 3- oder 4-
 Aminophenethyl, 2-, 3- oder 4- Mercaptophenethyl, 2-, 3- oder 4-Carboxy-
 phenethyl.

25 Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl,
 Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl,
 Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl,
 Hexadecanoyl, Heptadecanoyl oder Octadecanoyl.

30 Aroyl bedeutet vorzugsweise Benzoyl oder Naphthoyl.

35 R¹³ ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubsti-
 tuiertes Benzoyl, im einzelnen bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Methyl-
 benzoyl, o-, m- oder p-Ethylbenzoyl, o-, m- oder p-Propylbenzoyl, o-, m-
 oder p-Isopropylbenzoyl, o-, m- oder p-tert.-Butylbenzoyl, o-, m- oder p-
 Aminobenzoyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-benzoyl, o-, m- oder p-

Methoxybenzoyl, o-, m- oder p-Ethoxybenzoyl, o-, m- oder p-(N,N-Di-
 methylamino)-benzoyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-benzoyl, o-, m- oder
 p-(N,N-Diethylamino)-benzoyl, o-, m- oder p-Fluorbenzoyl, o-, m- oder p-
 Brombenzoyl, o-, m- oder p-Chlorbenzoyl, o-, m- oder p-Formylbenzoyl, o-
 5 , m- oder p-Acetylbenzoyl, o-, m- oder p-Propionylbenzoyl, o-, m- oder p-
 Butyrylbenzoyl, o-, m- oder p-Pentanoylbenzoyl, o-, m- oder p-Methylthio-
 benzoyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluor-
 benzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-,
 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibrombenzoyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-
 10 Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-
 Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl-
 oder 3-Methyl-4-chlorbenzoyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-
 Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-
 Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl-
 15 oder 3-Methyl-4-brombenzoyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxybenzoyl.

R¹⁶ ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubsti-
 tuiertes Phenylacetyl, im einzelnen bevorzugt Phenylacetyl, o-, m- oder p-
 Methoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenylacetyl, o-, m- oder p-
 20 Ethoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Fluorphenylacetyl, o-, m- oder p-
 Bromphenylacetyl, o-, m- oder p-Chlorphenylacetyl, weiter bevorzugt 3-
 Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 5-Phenylpentanoyl, 6-Phenylhexanoyl,
 7-Phenylheptanoyl, 8-Phenylloctanoyl, 9-Phenylnonanoyl, 10-Phenyl-
 decanoyl, 11-Phenylundecanoyl, 12-Phenyldodecanoyl oder 13-Phenyl-
 25 tridecanoyl, ferner 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl,
 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-benzofuranyl.

Cycloalkylen bedeutet bevorzugt Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclo-
 butylen, 1,2- oder 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen,
 30 ferner 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen.

D bedeutet vorzugsweise CH₂, ebenso ist auch Carbonyl bevorzugt.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-
 35 Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder
 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-

- 5 Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.
- 10 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl.
- 20
- 25

- 30 Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluy, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

- 35 Fluoreszierender Farbstoffrest bedeutet vorzugsweise 7-Acetoxycoumarin-3-yl, Fluorescein-5-(und/oder 6-)yl, 2',7'-Dichlorfluorescein-5-(und/oder 6-)yl, Dihydrotetramethylrosamin-4-yl, Tetramethylrhodamin-5-(und/oder 6-)yl,

4,4-Difluor-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-ethyl oder 4,4-Difluor-5,7-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-ethyl.

5 Geeignete funktionalisierte fluoreszierende Farbstoffreste, die als Reagenzien zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I dienen können, sind z. B. beschrieben in Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 5th Edition, 1992-1994, by R.P. Haugland, Molecular Probes, Inc.

10 m ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

in a) Q^1 , Q^2 und R^2 fehlen,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z) und
 X Alkanoyl bedeuten;

30

in b) Q^1 , Q^2 und R^2 fehlen,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-M) und
 X Alkanoyl bedeuten;

35

in c) Q^1 , Q^2 und R^2 fehlen,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
 X Alkanoyl bedeuten;

- 5 in d) Q^1 und Q^2 fehlen,
 R^1 und R^2 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
 X -CO-(CH₂)_n-CO- bedeuten;
- 10 in e) Q^2 und R^2 fehlen,
 Q^1 -NH-(CH₂)₅-CO-,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z) und
 X einen fluoreszierenden Farbstoffrest
 bedeuten;
- 15 in f) Q^2 und R^2 fehlen,
 Q^1 -NH-(CH₂)₅-CO-,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-M) und
 X Fluoreszeinoyl bedeuten;
- 20 in g) Q^1 und Q^2 fehlen,
 R^1 und R^2 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-M) und
 X -CO-(CH₂)₈-CO- bedeuten;
- in h) Q^1 , Q^2 und R^2 fehlen,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z) und
 X CH₃-(CH₂)₁₆-CO- bedeuten.

25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel VII



30 worin Q^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 und wobei Q^1 an die Seitenkette des Lysins gebunden ist, oder falls Q^1
 fehlt, X an die Seitenkette des Lysins gebunden ist,
 und worin X vorzugsweise
 unsubstituiertes oder einfach durch COOH, COOA, SR¹⁴
 oder NR¹⁵R¹⁵ substituiertes Alkanoyl mit 1-18 C-Atomen,
35 FCA oder FTH,

5 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-
Atomen, Alkoxy mit 1-4 C-Atomen, Alkanoyl mit 1-8 C-Atomen,
Hal, SR¹⁴ oder NR¹⁵R¹⁵ substituiertes Aroyl mit 7-11 C-Atomen,
wobei R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁵ die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben,
bedeutet.

10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
15 von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

20 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

25 Die Verbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie
nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden herge-
stellt werden.

30 In den Verbindungen der Formel III bedeutet der Rest L vorzugsweise eine
voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid, sym-
metrisches oder gemischtes Anhydrid oder einen Aktivester. Derartige
Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreak-
tionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;)
beschrieben.

35 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz
von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

L bedeutet vorzugsweise H, F, Cl, Br oder -ON-Succinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen
5 Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel III.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums,
10 Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,
20 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
25 Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30 Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

35

In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest L vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid, symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder einen Aktivester. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

L bedeutet vorzugsweise F, Cl, Br oder -ON-Succinimid.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VI umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II und VI sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III stellt eine typische Addition an Isothiocyanate dar. Beschrieben sind derartige Additionen in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).

Cyclische Verbindungen der Formel R^1 und/oder R^2 können durch Cyclisierung der linearen Verbindungen hergestellt werden, wie z. B. in DE 43 10 643 oder in Houben-Weyl, l.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

- Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem
- 5 N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH_2 -Gruppe eine NHR' -Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.
- 10 Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine $\text{R}''\text{O}$ -phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).
- 15 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.
- 20 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind ins-
- 25 besondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbe-
- 30 sondern 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-
- 35 Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie

5 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

10 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen
15 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).
20

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit
25 anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise
30 organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlor-
35

säure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0° und 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° oder Raumtemperatur.

- 5 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.
- 10 Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe
- 15 von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

- Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie
- 20 Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- 25
- 30 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
- 35 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-

- wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.
- 5 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-
- 10 säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- 15 Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl-
- 20 oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethyl-, Diethyl- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.
- 25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und
- 30 gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- 35 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine. Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.
- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen
5 etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen
10 Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

15 Ferner können die neuen Verbindungen der Formel I in der analytischen Biologie und Molekularbiologie verwendet werden.
Die neuen Verbindungen der Formel I, wobei X einen über eine -CONH-, -COO-, -NH-C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-NH-, -SO₂NH- oder -NHCO- Bindung
20 verknüpften fluoreszierenden Farbstoffrest bedeutet, können als diagnostische Marker in der FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter)-Analyse und Fluoreszenz-Mikroskopie verwendet werden.

25 Der Einsatz von gelabelten Verbindungen in der Fluoreszenz-Mikroskopie ist z. B. beschrieben von Y.-L. Wang und D. L. Taylor in "Fluorescence Microscopy of Living Cells in Culture, Part A + B, Academic Press, Inc. 1989".

30 Die neuen Verbindungen der Formel I können auch in der Affinitätschromatographie zum Eluieren von gebundenen Proteinen verwendet werden.
Insbesondere können sie als Integrinliganden zum Eluieren von Integrinen verwendet werden.

35 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls

erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel;
5 Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.
RZ = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC in den folgenden Systemen:

[A]

10 Säule: Nucleosil 7C18 250 x 4 mm
Eluent A: 0,1 % TFA in Wasser
Eluent B: 0,1 % TFA in Acetonitril
Fluß: 1 ml/min
Gradient: 20 - 50 % B / 30 min.

[B]

50 minütiger Gradient von 0-80 % 2-Propanol in Wasser mit 0,3 % TFA bei 1 ml/min auf einer Säule Lichrosorb^R RP Select B (7 µm) 250 x 4 mm

[C]

20 Säule: Lichrospher (5 µm) 100RP8 125 x 4 mm
Eluent A: 0,01 M Na-Phosphat pH 7.0
Eluent B: 0,005 M Na-Phosphat pH 7.0 / 60 Vol. % 2-Propanol
Fluß: 0,7 ml/min
25 Gradient: 1 - 99 % B / 50 min.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

30 Beispiel 1

Zu einer Lösung aus 3,05 g Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) [erhältlich durch Cyclisierung von H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-OH zu Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)) und anschließender
35 Abspaltung der Schutzgruppen] in 100 ml DMF gibt man 1,0 g O-Acetyl-salicylsäure-N-succinimidylester [erhältlich durch Reaktion von

Acetylsalicylsäure mit HONSu in Essigester, DMF und 1,2 Äquivalenten Diisopropylcarbodiimid, FAB 278] und 0,5 g Triethylamin.

Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur und erhält nach üblicher Aufarbeitung, unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe,

5 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Sal)) x TFA; RZ [B] 22.0; FAB 724.

Analog erhält man durch Umsetzung von Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)

mit Phenylpropionsäure-N-succinimidylester(PhEtCO-ONSu)

10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-PhEtCO)) x TFA; RZ [C] 28.2; FAB 736;

mit 3,3,3-Tris-(4-chlorphenyl)-propionsäure-N-succinimidylester (TCPP-ONSu)

15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-TCPP)) x TFA; RZ [B] 33.19; FAB 992;

mit S-Tritylmercaptopropionsäure-N-succinimidylester (TrtSEtCO-ONSu)

20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-TrtSEtCO)) x TFA; RZ [B] 33.4; FAB 934;

mit Benzyloxycarbonylchlorid (CBZ-Cl)

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-CBZ));

25 mit Octanoylanhydrid

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Oct)) x TFA; RZ [B] 27.58; FAB 730;

mit Acetanhydrid

30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Ac)) x TFA; RZ [B] 17.02; FAB 646;

mit FCA-N-succinimidylester

35 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FCA)); RZ [B] 24.18; FAB 962;

mit FITC

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FTH)) x TFA; RZ [B] 27.3; FAB 994,

5 woraus mit NH₄HCO₃ das innere Salz erhalten werden kann, RZ [B] 22.26;

Analog erhält man durch Umsetzung von Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys) mit FITC

10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys(N^ε-FTH)); RZ [B] 22.64; FAB 1007;

mit Benzyloxycarbonylchlorid (CBZ-Cl)

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys(N^ε-CBZ)); RZ 23.35; FAB 752.

15

Beispiel 2

20 Zu einer Lösung von 3,05 g Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) in 40 ml 5 %iger wässriger NaHCO₃ und 40 ml THF gibt man 6g BOC-Aha-N-succinimidylester. Man rührt 4 Stunden, arbeitet wie üblich auf und erhält Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(BOC-Aha)); RZ [C] 27.7; FAB 817.

Nach Abspaltung der BOC-Gruppe in HCl/Dioxan erhält man nach üblicher Aufarbeitung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA; RZ [C] 14.76; FAB 717.

25 Analog zu Beispiel 1 erhält man durch anschließende Umsetzung mit FCA-N-succinimidylester Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FCA-Aha)) x TFA; RZ [B] 23.8; FAB 1075.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha))

mit FITC

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FTH-Aha))

35

mit Acetanhydrid

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Ac-Aha)) x TFA; RZ [B] 17.1; FAB
759;

5 Beispiel 3

Analog Beispiel 2 erhält man aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys-Gly)
[erhältlich durch Cyclisierung von

10 H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-Gly-OH zu
Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-Gly) und anschließender
Abspaltung der Schutzgruppen] und Boc-Aha-N-succinimidylester
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-BOC-Aha)-Gly);
Nach Abspaltung der BOC-Gruppe in HCl/Dioxan erhält man nach üblicher
Aufarbeitung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly) x 2 TFA.

15 Analog Beispiel 1 erhält man durch anschließende Umsetzung von
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly) x 2 TFA mit Phenylpropion-
säure-N-succinimidylester
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-PhEtCO-Aha)-Gly).

20 Analog erhält man durch Umsetzung von
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly)

mit Octanoylanhydrid

25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Oct-Aha)-Gly)

mit FCA-N-succinimidylester

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FCA-Aha)-Gly)

30 mit FITC

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FTH-Aha)-Gly).

35

Analog Beispiel 2 erhält man aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys)
 [erhältlich durch Cyclisierung von
 H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Val-Lys(BOC)-OH zu
 Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Val-Lys(BOC)) und anschließender
 5 Abspaltung der Schutzgruppen] und Boc-Aha-N-succinimidylester
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-BOC-Aha)) x TFA.
 Nach Abspaltung der BOC-Gruppe in HCl/Dioxan erhält man nach üblicher
 Aufarbeitung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA.

10 Analog Beispiel 1 erhält man durch anschließende Umsetzung von
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA mit Phenylpropion-
 säure-N-succinimidylester
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-PhEtCO-Aha)).

15 Beispiel 4

Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von BOC-
 Aminocaprinsäure-N-succinimidylester und den nachstehenden
 cyclischen Verbindungen

20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys)
 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys)
 30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys)
 35 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn)

- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn)
 5 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap)
 10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap)
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap)
- nachfolgende Peptide
- 15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-BOC-Aha))
 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-BOC-Aha))
 30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 35 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-BOC-Aha))

- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N⁷-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N⁶-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N⁶-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N⁶-BOC-Aha))
 5 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N⁶-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N⁶-BOC-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N⁶-BOC-Aha)).

- 10 Nach Abspaltung der BOC-Gruppe in HCl/Dioxan erhält man die
 nachstehenden Verbindungen ("A")

- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-Aha))
 15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N⁷-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-Aha))
 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N⁷-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-Aha))
 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-Aha))
 30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N⁷-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N⁷-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N⁶-Aha))
 35 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N⁶-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N⁶-Aha))

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-Aha)).

5 Durch Umsetzung mit Octanoylanhydrid erhält man

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-Oct-Aha))
 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-Oct-Aha))
 30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-Oct-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-Oct-Aha)).

35

Durch analoge Umsetzung der "A"-Verbindungen mit FCA-N-succinimidylester erhält man

- 5 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-FCA-Aha))
- 10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-FCA-Aha))
- 15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-FCA-Aha))
- 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-FCA-Aha))
- 30 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-FCA-Aha))
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-FCA-Aha)).

Durch analoge Umsetzung der "A"-Verbindungen mit O-Acetyl-salicylsäure-N-succinimidylester erhält man

35

- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 5 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 15 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 25 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha)),
 30 wobei gleichzeitig auch die desacetylierten Verbindungen anfallen, die
 unter üblichen chromatographischen Bedingungen abgetrennt werden.

Beispiel 5

- 5 Durch Abspaltung der Tritylgruppe mit TFA/Thiophenol von Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-TrtSEtCO)) erhält man nach üblicher Aufarbeitung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-HSEtCO)) x TFA; RZ [B]18.54; FAB 692.

Beispiel 6

- 10 Zu einer Lösung aus 3,05 g Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) in 100 ml Dichlormethan gibt man 2,0 g Bernsteinsäure-N-succinimidylestermonomethylester und 0,5 g Triethylamin.
Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur und erhält nach üblicher Aufarbeitung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-H₃COCO(CH₂)₂CO)).
- 15 Durch Verseifung des Esters mit wässrigem Kaliumhydroxid erhält man Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-HOCO(CH₂)₂CO)).
Durch anschließende Umsetzung mit HONSu in Essigester erhält man Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-SuN-O-CO(CH₂)₂CO)).
Analog Beispiel 1 erhält man durch Reaktion mit
- 20 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys-Gly) nachstehendes Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-CO(CH₂)₂CO-R²)), worin R² Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^t-)-Gly) bedeutet.

Beispiel 7

- 25 Eine Lösung von 1,17 g Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(CBZ)) in 50 ml Dimethylacetamid wird mit 0,5 ml Essigsäure und 0,5 g Palladium auf Aktivkohle versetzt und 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung
- 30 erhält man Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys) ("B"); RZ [A, 30-80 % Acetonitril] 18.6.
Zu einer Lösung von 0,3 g "B" in 15 ml DMF werden 0,075 g Bernsteinsäureanhydrid gegeben und bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt.
Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,26 g
- 35 Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(N^t-CO-(CH₂)₂-COOH)) ("C"); RZ [A, 30-80 % Acetonitril] 19.2; FAB 972.

Eine Lösung von 0,23 g "B" in 20 ml DMF wird mit 0,1 g EDCI x HCl, 0,075 g HOBt und einer Lösung von 0,3 g "B" in 15 ml DMF versetzt und 12 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man
5 Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys)₂(COCH₂CH₂CO) ("D"); RZ [A, 30-80 % Acetonitril] 26.6; FAB 1826.

Eine Lösung bestehend aus 85,5 % TFA, 2 % Wasser, 2,5 % Ethandithiol, 5 % Phenol, 5 % Thioanisol und 0,25 g "D" wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man
10 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(COCH₂CH₂CO). RZ [A, 10-50 % Acetonitril] 20.2; FAB 1289.

Analog erhält man ausgehend von Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(CBZ)) durch Umsetzung mit Dithiodipropionsäure (DTDP-OH) unter den gleichen Bedingungen wie zuvor das
15 Bis- N^ε-Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)-DTDP; RZ 20.73; FAB 1382.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

20 Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,
25 unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

35

Beispiel C: Lösung

5 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

25 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

30 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

35

Beispiel H: Ampullen

5 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

10 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

15

20

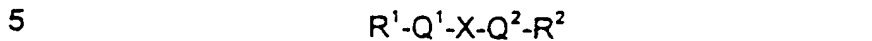
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

10 Q^1, Q^2 jeweils unabhängig voneinander
fehlt oder $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

15 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander
fehlt oder $cyclo-(Arg-Gly-Asp-Z)$, wobei Z in der
Seitenkette an Q^1 oder Q^2 oder, falls Q^1 und/oder Q^2
fehlt, an X gebunden ist, und

wobei mindestens einer der Reste R^1 oder R^2 immer enthalten sein
muß,

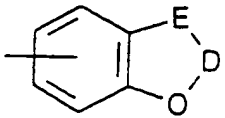
20 X $-CO-R^{18}-CO-$, und falls R^1-Q^1- oder R^2-Q^2- fehlen
 R^{10}, R^{13}, R^{16} , Het-CO oder einen über eine $-CONH-$,
 $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ oder
 $-NHCO-$ Bindung verknüpften fluoreszierenden
Farbstoffrest,

25 Z jeweils unabhängig voneinander einen Aminosäurerest
oder einen Di-, Tri- oder Tetrapeptidrest, wobei die
Aminosäuren unabhängig voneinander ausgewählt sind
aus einer Gruppe bestehend aus Ala, Asn, Asp, Arg,
30 Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro,
Ser, Thr, Trp, Tyr, Val oder M,

35 wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert
sein können, und die Aminosäurereste über die α -
Amino- und α -Carboxygruppen peptidartig miteinander
verknüpft sind, und

wobei M immer enthalten ist,

5	M	NH(R ⁸)-CH(R ³)-COOH,
	R ³	-R ⁵ -R ⁴ , -R ⁶ -R ⁴ , -R ⁷ -R ⁴ ,
	R ⁴	OH, NH ₂ , SH oder COOH,
10	R ⁵	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁶	Alkylenphenylen mit 7-14 C-Atomen,
	R ⁷	Alkylenphenylalkylen mit 8-15 C-Atomen,
15	R ⁸	H, A oder Alkylenphenyl mit 7-12 C-Atomen,
	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
20	R ¹⁰	unsubstituiertes oder einfach durch COOH, COOA, SR ¹¹ oder NR ¹² R ¹² substituiertes Alkanoyl mit 1-18 C-Atomen,
25	R ¹¹	H oder Trityl, Pyridyl-2-thio oder Alkyl-thio mit 1-6 C-Atomen,
	R ¹² , R ¹²	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder eine Aminoschutzgruppe,
30	R ¹³	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-4 C-Atomen, Alkanoyl mit 1-8 C-Atomen, Hal, SR ¹⁴ oder NR ¹⁵ R ¹⁵ substituiertes Aroyl mit 7-11 C-Atomen,
35	R ¹⁴	H oder A,

	R^{15}, R^{15}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
5	R^{16}	unsubstituiertes oder im Arylteil ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder OH substituiertes Aralkanoyl mit 7-19 C-Atomen, worin der Arylteil auch eine
10		 - Gruppe sein kann,
	E	CH ₂ oder O,
15	D	Carbonyl oder [C(R ¹⁷ R ¹⁷)] _m ,
	R^{17}, R^{17}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
20	R^{18}	fehlt oder R ¹⁹ , R ²⁰ , R ¹⁹ -R ²⁰ -R ¹⁹ , unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R ⁵ substituiertes Phenylen, wobei die Kettenlänge von R ⁵ jeweils unabhängig voneinander ist,
25	R^{19}	Alkylen mit 1-8 C-Atomen, wobei 1 oder 2 Methylen gruppen durch S, -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,
	R^{20}	Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NR ⁴ R ⁴ , CN, NO ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10

und

5

m 1 oder 2 bedeuten,

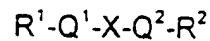
wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und
Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen
eingeschlossen sind,

10

sowie deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

15



I

a) worin
Q¹, Q² und R² fehlen,
R¹ Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
X Acetyl bedeuten;

20

b) worin
Q¹, Q² und R² fehlen,
R¹ Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
X -CO-(CH₂)₂-SH bedeuten;

25

c) worin
Q¹, Q² und R² fehlen,
R¹ Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
X Salicyloyl bedeuten;

30

d) worin
Q¹ und Q² fehlen,
R¹ und R² Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
X -CO-(CH₂)₂-CO- bedeuten;

35

5 e) worin
 Q^2 und R^2 fehlen,
 Q^1 $-NH-(CH_2)_5-CO-$,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
 X Acetyl bedeuten;

10 f) worin
 Q^2 und R^2 fehlen,
 Q^1 $-NH-(CH_2)_5-CO-$,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
 X Fluoreszeinoyl bedeuten;

15 g) worin
 Q^2 und R^2 fehlen,
 Q^1 $-NH-(CH_2)_5-CO-$,
 R^1 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) und
 X tert.-Butyloxycarbonyl bedeuten;

20 sowie die physiologisch unbedenklichen Salze der genannten Verbindungen.

25 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II



30 worin

Q^1 und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in einer Acylierungsreaktion

35 mit einer Verbindung der Formel III

X-L

III

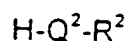
worin

- 5 X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und
 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
 abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, umgesetzt

oder

10

- b) daß man eine Verbindung der Formel IV



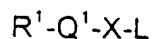
IV

15

worin

- Q² und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in einer
 Acylierungsreaktion mit einer Verbindung der Formel V

20



V

worin

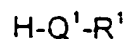
25

- R¹, Q¹, X und L die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt,

oder

30

- c) daß man eine Verbindung der Formel II



II

worin

35

- Q¹ und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in einer Additionsreaktion mit einer Verbindung der Formel VI

X-U

VI

5 worin

X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und
U -N=C=O, -N=C=S oder Maleinimidyl bedeutet, umsetzt,

10 oder

d) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch
Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden
Mittel in Freiheit setzt,

15 und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I
durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze
überführt.

20 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch
gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach An-
spruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze
zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen
Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

25 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt
an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1
und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze als Integrinhibitoren zur Bekämpfung von
pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt,
koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteo-
porose, Entzündungen und Infektionen.

35

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 5 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 10 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei X einen über eine -CONH-, -COO-, -NH-C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-NH-, -SO₂NH- oder -NHCO- Bindung verknüpften fluoreszierenden Farbstoffrest bedeutet, als diagnostische Marker in der FACS-Analyse und Fluoreszenz-Mikroskopie.
- 15 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 in der Affinitätschromatographie.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/04462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/75 C07K7/64 A61K38/12 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6 October 1994 cited in the application see the whole document, in particular the tenth compound on page 7 ---	1-10
A	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 35, no. 31, 1 August 1994, OXFORD GB, pages 5547-5550, XP002026922 L S RICHTER: "Peptide-cyclizations on solid support; a fast and efficient route to small cyclopeptides" see the whole document --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 1997

Date of mailing of the international search report

17.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl.
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/04462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 4, 27 January 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 42247, XP002026924 see abstract & PEPT.: CHEM. STRUCT. BIOL., PROC. AM. PEPT. SYMP., 14TH, MEETING DATE 1995, P T P KAUMAYA & R HODGES, EDS. MAYFLOWER SCIENTIFIC, KINGSWINFORM, UK , pages 202-206, R HAUBNER ET AL.: "RGD plus X: structure/activity investigations on cyclic RGD peptides" -----	1-10
X,P	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 118, no. 32, 14 August 1996, DC US, pages 7461-7472, XP002026923 R HAUBNER ET AL. : "Structural and functional aspects of RGD/containing cyclic pentapeptides as highly potent and selective integrin alphaV-Beta3 antagonists" see the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 96/04462

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 3-8, 10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The general formula in claim 1 is not defined with sufficient clarity to allow a meaningful search. For reasons of economy such a search is not possible. The subject matter of claim 1 and dependent claims was searched only to the extent it is defined by Claims 2 and 9.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4310643 A	06-10-94	AU 5918594 A	06-10-94
		CA 2120303 A	02-10-94
		CN 1099760 A	08-03-95
		CZ 9400704 A	18-01-95
		EP 0632053 A	04-01-95
		HU 69726 A	28-09-95
		JP 6329698 A	29-11-94
		NO 941152 A	03-10-94
		SK 38394 A	08-02-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04462

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K14/75 C07K7/64 A61K38/12 G01N33/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K A61K G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6. Oktober 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument, insbesondere die zehnte Verbindung auf Seite 7 ---	1-10
A	TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 35, Nr. 31, 1. August 1994, OXFORD GB, Seiten 5547-5550, XP002026922 L S RICHTER: "Peptide-cyclizations on solid support; a fast and efficient route to small cyclopeptides" siehe das ganze Dokument --- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17. 03. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Masturzo, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC1/EP 96/04462

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 4, 27.Januar 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 42247, XP002026924 siehe Zusammenfassung & PEPT.: CHEM. STRUCT. BIOL., PROC. AM. PEPT. SYMP., 14TH, MEETING DATE 1995, P T P KAUMAYA & R HODGES, EDS. MAYFLOWER SCIENTIFIC, KINGSWINFORD, UK , Seiten 202-206, R HAUBNER ET AL.: "RGD plus X: structure/activity investigations on cyclic RGD peptides" -----	1-10
X,P	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 118, Nr. 32, 14.August 1996, DC US, Seiten 7461-7472, XP002026923 R HAUBNER ET AL. : "Structural and functional aspects of RGD/containing cyclic pentapeptides as highly potent and selective integrin alphaV-Beta3 antagonists" siehe das ganze Dokument -----	1-10

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1, 3-8, 10
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 Die allgemeine Formel des Anspruchs 1 ist zu unklar definiert, um eine sinnvolle Recherche zu ermöglichen. Diese wird als unmöglich aus ökonomischen Gründen betrachtet. Der Gegenstand des Anspruchs 1 und abhängigen Ansprüchen wurde nur insoweit als van Anspruch 2 & 9 definiert, recherchiert
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4310643 A	06-10-94	AU 5918594 A	06-10-94
		CA 2120303 A	02-10-94
		CN 1099760 A	08-03-95
		CZ 9400704 A	18-01-95
		EP 0632053 A	04-01-95
		HU 69726 A	28-09-95
		JP 6329698 A	29-11-94
		NO 941152 A	03-10-94
		SK 38394 A	08-02-95
